VERWEILDAUER UND VERTEILUNG VON OXACILLIN IM EUTER DER KUH NACH BEHANDLUNG BEIM TROCKENSTELLEN

Maximilian Garhammer

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0078

AUS DER GYNÄKOLOGISCHEN UND AMBULATORISCHEN TIERKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof.Dr.Dr.h.c. W. BAIER

Arbeit unter Leitung von Abt.Vorsteher Prof. Dr. K. WALSER

Verweildauer und Verteilung von Oxacillin im Euter der Kuh nach Behandlung beim Trockenstellen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von
Maximilian Garhammer
aus Passau
München 1972

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Prof. Dr. J. Boessneck
Referent : Prof. Dr. K. Walser
Korreferent : Priv.Doz. Dr. W. Kundrat

Tag der Promotion : 14. Juli 1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Literatur	2
	1. Die halbsynthetischen Penicilline	2
	a) Phenethicillin	3
	b) Propicillin	5
	c) Methicillin	7
	d) Oxacillin	9
	e) Cloxacillin	9
	f) Dicloxacillin	10
	g) Ampicillin	12
	2. Die Verwendung von Cloxacillin zum Trockenstellen von Kühen	15
C.	Eigene Untersuchungen	20
	1. Material	20
	2. Probenentnahme und Behandlung	21
	3. Antibiotikumnachweis	24
	a) Nährboden und Testkeim	24
	b) Herstellung und Beschickung der Platten	25
	c) Standardreihe	26
D.	Ergebnisse	28
	1. Die Ausscheidungsdauer bei trockenstehendem Euter	28
	2. Die Ausscheidungsdauer bei laktierendem Euter	33
	3. Die Verteilung im trockenstehenden Euter	35

E. Diskussion der Ergebnisse 39

F. Zusammenfassung 43

G. Literaturverzeichnis 45

Lebenslauf

A. EINLEITUNG

Der Erfolg der Mastitisbekämpfung beim Rind ist trotz des langjährigen Einsatzes von Antibiotika nicht befriedigend. Immer mehr wird die Methode der Prophylaxe und Therapie während der Trockenperiode mit "Langzeitpenicillinen" propagiert.

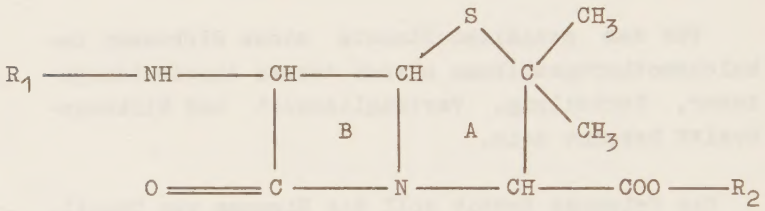
Für den gezielten Einsatz eines wirksamen Lokalchemotherapeutikums müssen dessen Ausscheidungsdauer, Verteilung, Verträglichkeit und Wirkungsbreite bekannt sein.

Die folgende Arbeit soll die Eignung von Oxacillin, einem halbsynthetischen Penicillin der Isoxazolylgruppe, zum prophylaktischen und therapeutischen Einsatz im trockenstehenden Euter untersuchen. Sie versucht die Ausscheidungsdauer und die Verteilung zu klären.

B. L I T E R A T U R

1. Die halbsynthetischen Penicilline

1957 gelang die Synthese der 6 - Aminopenicillansäure (6-APS) durch J. C. SHEEHAN, 1959 die Isolierung der reinen 6-APS aus Nährmedium von Penicillium **chrysogenum** durch BATCHELOR und Mitarbeiter.
Die 6-APS ist die Grundsubstanz aller Penicilline.



A = Thiazolidin-Ring
B = β - Laktam-Ring

Die Salze in R_2 beeinflussen Löslichkeit, Resorptionsgeschwindigkeit und Stabilität.

Die "klassischen" Penicilline werden rein biologisch (Penicillin G) oder durch gelenkte Biosynthese mit Zugabe von Säuren, die den Pilz zur Synthese neuer Penicilline anregen, (Penicillin V), gewonnen.

Die neueren halbsynthetischen Penicilline werden durch chemische Einführung verschiedener Acylreste in R_1 der biologisch gewonnenen, bakteriostatisch nur schwach wirksamen 6-APS hergestellt (WALTER und HEILMEYER, 1969).

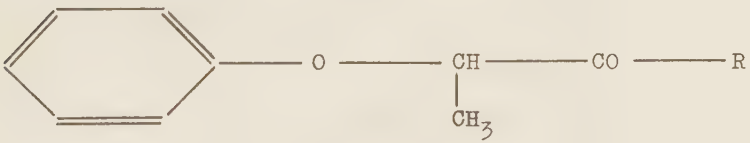
Zeittafel über die Entwicklung der halbsynthetischen Penicilline:

1960	Phenethicillin und Methicillin
1961	Propicillin und Ampicillin
1962	Oxacillin und Cloxacillin
1964/65	Dicloxacillin

Phenethicillin und Propicillin sind halbsynthetische Oral-Penicilline, die dem Indikationsbereich von Penicillin G und V entsprechen.

a) P h e n e t h i c i l l i n : $C_{17}\ H_{18}\ KN_2\ O_5\ S$

hat die Strukturformel



R = $C_8\ H_{11}\ O_3\ N_2\ S$

und das Molekulargewicht: 402,53

Chemische Bezeichnung:

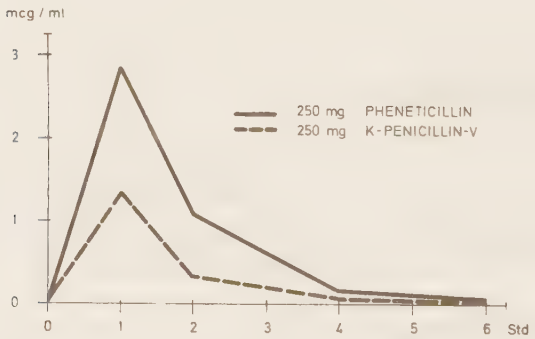
Kaliumsalz der 6 - (α -Phenoxy-propion-amido) Penicillansäure; α -Phenoxy-aethyl-Penicillin-Kalium.

Phenethicillin, das erste halbsynthetische Penicillin, weist den gleichen Wirkungsbereich wie Penicillin G und V auf. Es ist als Kaliumsalz sehr gut wasserlöslich und ist in Lösung bei pH 6,5 bei 4° C - 35° C weitgehend stabil. Die Säurestabilität entspricht bei pH 2 bis 3 etwa der des Penicillin V.

Phenethicillin zeigt gegenüber Penicillinase eine geringgradig höhere Stabilität als Penicillin G und V, die jedoch von keiner praktisch therapeutischen Bedeutung ist (WALTER und HEILMEYER 1969).

Die Serumkonzentrationen liegen etwa doppelt so hoch wie bei Penicillin V.

Graphische Darstellung der Serumkonzentration nach oraler Verabreichung von 250 mg Phenethicillin und 250 mg Kalium-Penicillin V in Tabletten (KNUDSEN und ROLINSON 1959).



CRONK and WHEATLEY (1960) fanden, dass 250 mg Phenethicillin, oral verabreicht, die gleichen Werte der Serumkonzentrationen ergeben wie 250 mg Kalium-Penicillin G intramuskulär verabreicht.

Phenethicillin hat ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Penicillin G und V. Es ist also wirksam gegen die pathogenen Stämme der penicillin-empfindlichen Staphylokokken, gegen Streptokokken, Pneumokokken, Clostridien, Corynebakterien und Bacillus anthracis.

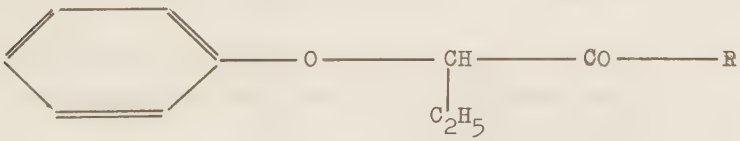
Wie Penicillin G und V zeigt Phenethicillin ebenso Wirksamkeit gegen eine begrenzte Zahl von GRAM-negativen Keimen, nämlich Haemophilus influenzae und Neisseria (gonorrhoeae und meningitidis) (LYNN 1965) und (WALTER und HEILMEYER 1969).

GARROD (1960) zeigte, dass die durchschnittliche minimale Hemmkonzentration (MHK) von Phenethicillin gegenüber Staphylococcus aureus (36 Stämme) bei 0,03 mcg / ml liegt. Dieselben Werte ergaben sich für Penicillin G und V.

Eine IE Phenethicillin entspricht 0,676 mcg. Standardpräparate enthalten 1479 IE pro mg Phenethicillin.

b) P r o p i c i l l i n : $C_{18}\ H_{21}\ KN_2\ O_5\ S$

hat die Strukturformel



R = $C_8\ H_{11}\ O_3\ N_2\ S$

und das Molekulargewicht: 416,55

Chemische Bezeichnung:

Kaliumsalz der 6 - (∝ -Phenoxy-n-butyryl-amino) Penicillansäure; ∝ -Phenoxy-propyl-Penicillin-Kalium.

Wie Phenethicillin ist auch Propicillin ein Gemisch von Diastereomeren.

Propicillin-Kalium ist gut wasserlöslich und im physiologischen pH-Bereich von 5 - 8 besser lipoidlöslich als Penicillin G und Penicillin V.

Die Säurestabilität ist gut; Propicillin ist in der praktisch bedeutsamen Zeitspanne von 2 Stunden bei pH 2 etwas säurestabiler als Penicillin. Es wird durch Penicillinase geringgradiger inaktiviert als Penicillin G und V sowie Phenethicillin, erreicht jedoch nicht die therapeutisch bedeutsame Penicillinase - Stabilität der nachfolgenden halbsynthetischen Penicilline: Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Methicillin.

Die Serumwerte liegen etwa doppelt so hoch wie bei Phenethicillin und etwa 4 mal so hoch wie bei Penicillin V (WALTER und HEILMEYER 1969).

Das antibakterielle Wirkungsspektrum ist mit dem von Phenethicillin und Penicillin identisch.

Propicillin ist wie diese Penicilline wirksam gegen GRAM-positive Keime und ist ebenso wirksam gegen Haemophilus influenzae und Neisseria aus der Gruppe der GRAM-negativen Keime.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Propicillin sind häufig 2 bis 4 mal höher als jene von Penicillin V (LYNN 1965).

Eine IE Propicillin entspricht 0,700 mcg. Standardpräparate enthalten 1429 IE pro mg Propicillin.

Mit der Entwicklung der halbsynthetischen Penicillinase-stabilen Penicilline ist es erstmals gelungen, alle Staphylokokken - auch die Penicillinase-bildenden Typen - in den Wirkungsbereich der Penicilline einzubeziehen.

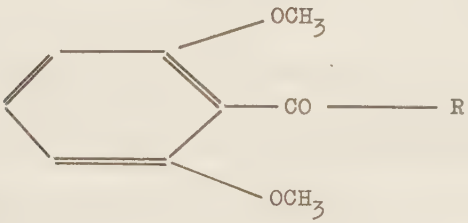
Die Penicillinase, besser als Penicillin-β-Lactamase bezeichnet, ist ein primär intrazelluläres Enzym penicillinresistenter Staphylokokken, das den β-Laktamring hydrolytisch öffnet und eine neue inaktive Carboxylgruppe bzw. Penicilloinsäure entstehen lässt.(RICHMOND, PARKER, JEVONS und JOHN 1964)

Zwei Penicillin-Gruppen haben bisher klinische Bedeutung erlangt:

M e t h i c i l l i n und die I s o x a z o l y l - Gruppe (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin)

c) M e t h i c i l l i n : $C_{17} H_{19} N_2 Na O_6 S \cdot H_2O$

hat die Strukturformel



R = $C_8 H_{11} O_3 N_2 S$

und das Molekulargewicht: 420,45

Chemische Bezeichnung:

2,6 Dimethoxyphenyl-Penicillin-Natrium-monohydrat

Methicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin, das gegen Staphylokokken-Penicillinase weitgehend stabil ist. Es ist nicht säurefest und kann deshalb nur parenteral verabreicht werden.

Das Natriumsalz ist gut wasserlöslich.

Eine Serumkonzentration von 6 mcg / ml wird als therapeutisch erforderliche Mindestkonzentration angesehen (WALTER und HEILMEYER 1969).

KIRBY and BULGER (1964) berichten,dass nach einer intravenösen Gabe von 1 g Methicillin innerhalb von 5 bis 30 Minuten maximale Serumkonzentrationen von 50

bis 80 mcg / ml erreicht werden, die allerdings sehr rasch (etwa in 2 Stunden) auf subtherapeutische Werte abfallen.

KNUDSEN and ROLINSON (1960) fanden, dass bei einer intramuskulären Verabreichung von 1 g Methicillin durchschnittliche Serumkonzentrationen von 17-18 mcg / ml innerhalb von 30 bis 60 Minuten erreicht werden; diese Werte sinken in 4 Stunden wieder auf 1 mcg / ml ab.

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) gegen penicillin-empfindliche oder penicillin-resistente Staphylokokken liegt zwischen 1,25 und 2,5 mcg / ml.

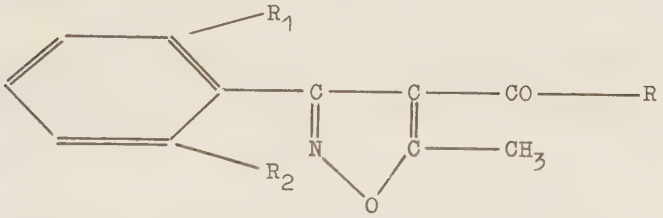
Methicillin ist gegen Streptokokken und Pneumokokken weniger wirksam als Penicillin G, ebenso gegen GRAM-negative Bakterien, ausser gegen Haemophilus und Neisseria (STEWART et al., 1960).

ROLINSON et al. (1960) beschreiben eine bakterizide Wirkung von Methicillin bei einer nur gering höheren Konzentration als der MHK.

Eine IE Methicillin entspricht 0,706 mcg. Standardpräparate enthalten 1416 IE pro mg Methicillin.

Die I s o x a z o l y l - Penicilline

haben die Strukturformel



R = $C_8 H_{11} O_3 N_2 S$

d) O x a c i l l i n : $C_{19} H_{18} N_3 Na O_5 S \cdot H_2O$

hat obige Strukturformel,
wobei R_1 und R_2 = H ist,
und das Molekulargewicht: 441,45

Chemische Bezeichnung:
5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazol-Penicillin-Natrium-monohydrat.

Oxacillin ist gut wasserlöslich und in Lösung bei 24° C über 24 Stunden, mindestens eine Woche bei + 4° C haltbar.

Eine IE Oxacillin entspricht 0,743 mcg. Standardpräparate enthalten 1346 IE pro mg Oxacillin.

e) C l o x a c i l l i n : $C_{19} H_{17} Cl N_3 Na O_5 S \cdot H_2O$

hat auch obige Strukturformel,
wobei R_1 = Cl und R_2 = H ist,
und das Molekulargewicht: 475,89

Chemische Bezeichnung:
5-Methyl-4-O-chlorphenyl-4-isoxazolyl-Penicillin-Natrium-monohydrat.

Cloxacillin ist gut wasserlöslich.

Cloxacillin ist stabil gegen Staphylokokken-Penicillinase. Dies bedeutet eine grosse Wirksamkeit sowohl gegenüber penicillinresistenten als auch gegenüber penicillinempfindlichen Staphylokokken.

Ausserdem hat es wie Penicillin G folgende Vorteile:

es wirkt bakterizid,

es ist wirksam gegen Staphylokokken und Streptokokken,

es hat eine ganz geringe Toxizität

und es wird sehr gut bei parenteraler Verabreichung absorbiert.

Eine IE Cloxacillin entspricht 0,801 mcg. Standardpräparate enthalten 1248 IE pro mg Cloxacillin.

f) D i c l o x a c i l l i n : $C_{19} H_{16} Cl_2 N_3 Na-O_5 S \cdot H_2O$

hat ebenfalls vorhergehende Strukturformel,
wobei R_1 und R_2 = Cl ist,
und das Molekulargewicht: 510,34

Chemische Bezeichnung:
5-Methyl 3 (2,6 dichlorphenyl)-4-isoxazolyl-Penicillin-Natrium-monohydrat.

Es ist gut wasserlöslich (150 mg/ml bei 25° C).

Eine IE Dicloxacillin entspricht 0,859 mcg.Standardpräparate enthalten 1164 IE pro mg Dicloxacillin.

Die Säurestabilität der Isoxazolyl-Penicilline ist deutlich besser als bei Methicillin und Penicillin G.

Dicloxacillin ist säurestabiler als Cloxacillin und Oxacillin (Inaktivierung bei pH 2 nach 4 Stunden 12 % bzw. 26 % bzw. 36 %) (GLOXHUBER und Mitarbeiter 1965).

Die mehr als 250 - fache Wirkungssteigerung gegenüber Penicillin-G-resistenten Staphylokokken mußte mit einer bis 100 - fachen Wirkungsminderung bei empfindlichen Keimarten erkauft werden.

Durchschnittliche Empfindlichkeit von Staphylokokken gegen Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Penicillin G und Penicillin V sowie Methicillin (WALTER und HEILMEYER 1969)

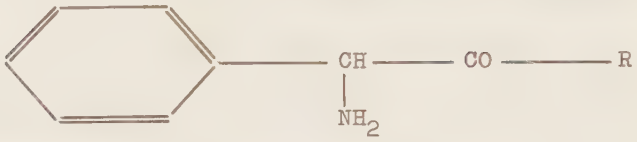
Tab. I

	Minimale Hemmkonzentration (MHK) in mcg/ml			
	Penicillinasebildende Staphylokokken	Relative Wirksamkeit	Empfindliche Staphylokokken	Relative Wirksamkeit
Penicillin G und V	resistent 100	1	0,03 (0,01-0,4)	1
Oxacillin	0,4 - 0,9 (0,12- 2,5)	> 250	0,1-0,3 (0,01-0,5)	0,1-0,2
Cloxacillin	0,25-0,5 (0,1-2,0)	> 250	0,1-0,25 (0,05-0,5)	0,1-0,3
Dicloxacillin	0,1 - 0,3 (0,05-0,8)	> 250	0,05-0,1 (0,05-0,2)	0,3-0,5
Methicillin	1,2-2,5-3,2 (0,2-6,2)	> 50	1,2-2,0 (0,2-3,8)	0,01-0,025

Ähnliche Ergebnisse fanden NAYLER und Mitarbeiter (1962) und SIDELL und Mitarbeiter (1964).

g) A m p i c i l l i n : $C_{16} H_{19} N_3 O_4 S$

hat die Strukturformel



R = $C_8 H_{11} O_3 N_2 S$

und das Molekulargewicht: 349,42

Es ist nicht Penicillinase-stabil und daher bei Penicillinase-bildenden Keimarten unwirksam.

Ampicillin ist säurestabil und gut wasserlöslich.

Ampicillin ist auch ein halbsynthetisches Penicillin und zeichnet sich durch ein erweitertes Wirkungsspektrum mit Wirkung gegenüber GRAM-positiven sowie verschiedenen GRAM-negativen Keimen aus.

Ampicillin ist das aktivste Breitspektrum-Antibiotikum; es ist bakterizid, während die Mehrzahl der anderen Breitspektrum-Antibiotika nur bakteriostatisch wirken.

GRAM-positive Keime:

Die Wirkungsintensität ist zum Teil nur 2 bis 4 mal geringer als die von Penicillin G und Penicillin V. Ampicillin ist jedoch bei der Mehrzahl der GRAM-positiven Keime, vor allem bei Enterokokken, wirksamer als die übrigen halbsynthetischen Penicilline, Tetracycline und Chloramphenicol (WALTER und HEILMEYER 1969).

Zusammenfassung der Ampicillin-Wirksamkeit gegenüber GRAM-positiven Keimen:

Tab. II

	Durchschnittliche MHK mcg / ml
Staphylococcus aureus	0,07 - 0,3
Streptococcus agalactiae	0,07 - 0,3
Streptococcus dysgalactiae	0,018 - 0,035
Streptococcus uberis	0,035 - 0,07
Corynebacterium pyogenes	0,15 - 0,3
Corynebacterium ulcerans	0,3
Clostridia spp.	0,025

(aus Penbritin in Veterinary Practice;
B.V.P., Great West Road, Brentford, England)

GRAM-negative Keime:

Ampicillin ist auf Gewichtsbasis etwa 10 - fach wirksamer als Penicillin G, während die anderen Penicilline unwirksam sind.

A. JONES (1964) beschrieb die Empfindlichkeit von 168 Stämmen von E.coli gegen Ampicillin, die aus Schweinen, Kälbern, Hunden und Katzen isoliert wurden. Die Mehrheit dieser Stämme war gegen 5 mcg/ml Ampicillin empfindlich.

Weiter beschreibt JONES (1964) eine Empfindlichkeit gegenüber Salmonella dublin und Salmonella typhimurium, die ca. 90 % aller Salmonelleninfektionen bei den Haustieren ausmachen. Diese Stämme waren gegen 2,5 mcg/ml und weniger Ampicillin empfindlich.

Die Empfindlichkeit von anderen GRAM-negativen Keimen gegen Ampicillin wird mit einer MHK von 0,15 bis 250 mcg/ml angegeben.

Bei der Behandlung von akuten Mastitiden sollte die parenterale Verwendung von Ampicillin von der lokalen Behandlung des Euters mit Cloxacillin unterstützt werden (B.V.P., Great West Road,Brentford England).

Eine IE Ampicillin entspricht 0,587 mcg / ml. Standardpräparate enthalten 1703 IE pro mg Ampicillin.

2. Die Verwendung von Cloxacillin zum Trockenstellen von Kühen.

Schon im Jahre 1947 empfiehlt HEIDRICH die prophylaktische Behandlung der Euter trockenstehender, auf die Weide gehender Kühe mit Penicillin.

WILSON (1961) und FROST (1962) schreiben die Mehrzahl der Mastitisursachen den Staphylokokken zu.

JONES, BAGLEY und CLEVERLY (1962) fanden jedoch, dass wenigstens 70 % der pathogenen Staphylokokken, die aus dem Euter isoliert wurden, gegen Penicillin resistent sind.

In "Orbenin and the Control of Mastitis" werden unter anderen LEPHERD und LUTZ (1966), VAN DIJK und ZWANEBURG (1963), NURMI und KOIRANEN (1967) zitiert, die eine Resistenz von Staphylococcus aureus gegenüber Penicillin G mit 58 %, 44 % und 30 % angeben.

Andere Untersuchungen von GEDEK, KOTTER und DUNKEL (1964) ergaben dagegen eine Resistenz bei nur 47 Stämmen = 11,1 % aus 420 getesteten Stämmen gegenüber 1 IE Penicillin.

KOPP (1967) testete 225 Stämme; davon waren 16 = 7,1 % gegen 0,5 IE Penicillin resistent.

Von den halbsynthetischen Penicillinen der Isoxazolyl-Gruppe wurde in der Mastitistherapie bisher nur Cloxacillin in Form des Natriumsalzes und des Benzathinsalzes verwendet und beschrieben.

BRANDER und JONES (1964) bescheinigen den Penicillinase-festen Antibiotica bei der Behandlung penicillinresistenter Staphylokokken-Mastitiden eine hohe Heilquote und volle Wirksamkeit ohne Resistenz.

ROSENZUAIG (1969) hebt als Vorteile einer Behandlung subklinischer Euterinfektionen im Trokkenstadium hervor, dass kein Milchverlust auftrete und die Verwendung von Langzeit - Antibiotika möglich sei. Er ist jedoch der Meinung, dass man den wirklichen Wert der Behandlung trockenstehender Kühe noch nicht überblicken könne. Als Nachteil bedenkt er die Kosten und Mühen einer prophylaktischen Behandlung. Er befürchtet außerdem, dass das prophylaktische Trockenstellen mit Antibiotica viele Melker verleiten wird, wichtige Kontrollmassnahmen und hygienische Vorkehrungen zu unterlassen.

RICHTER (1968) strebt ebenfalls die Therapie zu Beginn der Trockenperiode an, um den in dieser Zeit eventuell entstehenden klinischen Veränderungen von Euter und Sekret vorzubeugen. Er empfiehlt Untersuchungen, ob der Behandlungserfolg bei der intrazisternalen Applikation eines Therapeutikums auch noch in der 2. oder 3. Woche der Trockenzeit gewährleistet ist.

DITTUS (1969) testete 1000 Staphylococcus aureus-Stämme aus oberbayerischen Herden und konnte keine Resistenz gegenüber Cloxacillin nachweisen. 6,9 % der Stämme waren gegen Penicillin resistent.

Innerhalb von 5 Jahren wurde 5000 Kühen in 70 Betrieben das Medikament "Orbenin Dry Cow"(500 mg Cloxacillin als Benzathinsalz in 2,5 ccm öliger Suspension pro Eutertube) intrazisternal verabreicht, ohne dass Resistenzprobleme gegen dieses Antibiotikum auftraten (DODD und NEAVE 1970).

JONES und Mitarbeiter (1962) ermittelten die MHK von Cloxacillin gegenüber Staphylokokken mit 0,07 - 5,0 mcg, wobei 90 % der Stämme bei einer Konzentration von 0,6 mcg im Wachstum gehemmt wurden. Streptococcus agalactiae und Streptococcus uberis wurden in den meisten Fällen bei einer minimalen Konzentration von 1,25 mcg, Streptococcus dysgalactiae bei einer MHK von 0,6 mcg/ml im Wachstum gehemmt.

SMITH und Mitarbeiter (1966) hatten gute Erfolge bei der Verwendung von 0,2 g Natrium-Cloxacillin und 1,0 g Benzathin-Cloxacillin zum Trockenstellen von Kühen in Verbindung mit der Desinfektion der Zitzen nach dem letzten Melken durch Tauchen in Hypochlorit-Lösung (dipping).

KINGWILL und Mitarbeiter (1967) beschreiben das Trockenstellen unmittelbar nach dem letzten Melken nach Reinigung der Zitzenkuppen mit Benzathin-Cloxacillin und ein anschliessendes Tauchen der Zitzenspitzen in eine 4 %ige Hypochlorit-Lösung.

Am Anfang der Versuche wurden 500 Kühe wechselweise mit 0,5 bzw. 1,0 g Benzathin-Cloxacillin pro Viertel trockengestellt. Es konnten jedoch keine Unterschiede in Ausscheidungshöhe und Ausscheidungsdauer zwischen beiden Dosierungen festgestellt werden, so dass im weiteren Versuch nur noch 0,5 g Benzathin-Cloxacillin in Form des "Orbenin Dry Cow" verwendet wurde.

SMITH und Mitarbeiter (1967) berichten über die therapeutische Wirksamkeit von Benzathin-Cloxacillin beim Trockenstellen. Sie beschreiben einen Rückgang der Mastitishäufigkeit nach dem Abkalben um 75 %.

Die Untersuchungen von SCHMID (1969) ergaben, dass bei 84 Kühen, die mit 500 mg Benzathin-Cloxacillin trockengestellt wurden,die mittlere Konzentration in der 3. Woche bei 3,03 mcg/ml,in der 4. Woche bei 1,52 mcg/ml und in der 5. Woche bei 0,6 mcg/ml lagen.

Die Ausscheidungshöhe betrug:

2. Woche	11,12	mcg	±	3,41	mcg
3. Woche	3,03	mcg	±	1,06	mcg
4. Woche	1,52	mcg	±	0,5	mcg
5. Woche	0,6	mcg	±	0,13	mcg

Daraus ist zu schliessen, dass eine ausreichende Konzentration gegenüber Staphylokokken und Streptokokken im Durchschnitt über mindestens 3 Wochen, bei einem Teil der Kühe sogar bis in die 5. Woche im Euter aufrechterhalten bleibt.

Das National Institute for Research in Dairying, Reading, England (1966), konnte bei Rindern im Trokkenstadium, denen 0,5 bzw. 1,0 g Benzathin-Cloxacillin intramammär verabreicht wurden, durchschnittlich 78 % Heilungserfolge erzielen.

Therapieversuche bei Staphylokokken-Mastitiden während der Laktation mit 0,2 bzw. 0,6 g Na-Cloxacillin (Infusion intramammär 3 mal im Abstand von 48 Stunden) ergaben durchschnittlich 48 % Heilungserfolge.

Gegen Cloxacillin konnte bei einer Konzentration von 1,25 mcg oder weniger keine Staphylokokkenresistenz festgestellt werden.

NEAVE und Mitarbeiter (1967) beschreiben eine Ausscheidung von Cloxacillin mit der Milch nach dem Abkalben, wenn das Euter der Kuh 28 Tage vor dem Abkalbetermin trockengestellt wurde.

Es sollte also bis spätestens zum 28. Tag vor dem erwarteten Abkalbetermin behandelt werden, um eine Kontamination der Milch mit Cloxacillin zu vermeiden.

T.K. GRIFFIN (1971) beschreibt die Verwendung von 0,5 und 1,0 g Benzathin-Cloxacillin zur Therapie bei Mastitiden mit klinischen Symptomen, bei subklinischen Mastitiden und als Therapeutikum zum Trockenstellen ("drying off" therapy).

Die Ergebnisse der "drying off" -Therapie zeigen, dass Cloxacillin eine übereinstimmend hohe Erfolgsquote bei Infektion mit allen Keimarten gewährleistet. Es verhütet auch viele neue Infektionen während der Trockenperiode.

Literaturangaben über die Verwendung von Oxacillin in Prophylaxe oder Therapie der Mastitiden der Rinder liegen bislang nicht vor.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material

a) Die Verweildauer im trockenstehenden Euter wurde an 90 Kühen (358 Viertel)in mehreren Betrieben untersucht. Es handelte sich um etwa 45 % Deutsches Fleckvieh, 45 % Deutsche Rotbunte und 10 % Deutsche Schwarzbunte.
2 Kühe laktierten nur auf 3 Vierteln.
Die Kühe standen in einem Alter zwischen 3 und 10 Jahren.

Die Werte von 3 Kühen wurden in die weitere Besprechung nicht einbezogen, da sie extrem hoch waren und der Verdacht einer Nachbehandlung mit Antibiotika bestand. In Tab. III werden deshalb nur 87 Kühe angegeben.

Zur Behandlung wurden 2 Versuchspräparate der Firma BAYER verwendet:

Das Präparat A enthielt:

800 mg Benzathin-Oxacillin
200 mg Oxacillin-Na
in 7,5 g Salbe

Das Präparat B enthielt:

400 mg Benzathin-Oxacillin
100 mg Oxacillin-Na
in 7,5 g Salbe

Die beiden Präparate werden in der weiteren Besprechung mit A = 1000 mg und B = 500 mg angegeben.

Von den 87 Kühen wurden bei 16 Kühen die Viertel diagonal mit A = 1000 mg und B = 500 mg behandelt. Die übrigen 282 Viertel der restlichen 71 Kühe wurden alle mit A = 1000 mg trockengestellt.

b) Die Ausscheidungsdauer bei laktierendem Euter wurde an 2 Höhenfleckvieh-Kühen in der Klinik festgestellt. Es wurde bei 2 Melkzeiten pro Tag jeweils das Endgemelk untersucht.
Die Kühe hatten eine Tagesmilchleistung von 5 und 7 kg.

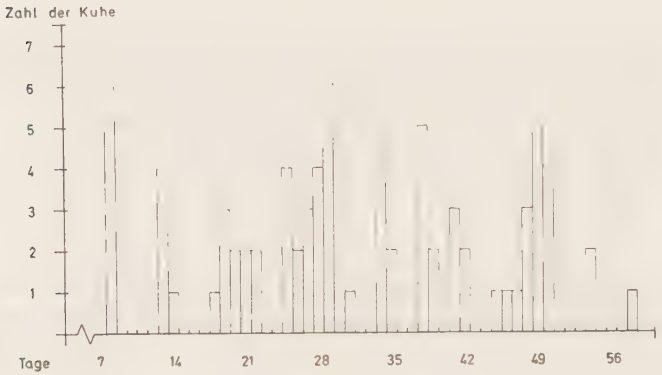
c) Die Verteilung von Oxacillin im Euter wurde an 5 Deutschen Fleckvieh-Kühen untersucht. Die Kühe standen vor dem Trockenstellen in einer Tagesmilchleistung von 3 bis 7 kg.

2. Probeentnahme und Behandlung

a) Die 90 Kühe wurden zum Trockenstellen gründ - lich ausgemolken. Nach einer sorgfältigen Desinfektion der Zitzenkuppen mit 70 %igem Alkohol wurde aus jedem Euterviertel eine Milchprobe zur bakteriologischen Untersuchung entnommen (Methode nach DIERNHOFER 1950).

Anschliessend wurde jedes Viertel mit Präparat A = 1000 mg bzw. Präparat B = 500mg intrazisternal behandelt. Von jeder Kuh wurden einmalig Viertelgemelksproben zwischen dem 8. und 58. Tag nach Applikation entnommen und auf ihren Antibiotikumgehalt untersucht.

In der nachfolgenden Tab. III wird die Tagesverteilung der entnommenen Proben dargestellt:



b) Bei den 2 l a k t i e r e n d e n Kühen wurde nach einem Abendmelken nach gründlichem Ausmelken und Desinfizieren der Zitzenkuppen in jedes Euterviertel ein Injektor des Präparates A = 1000 mg instilliert.

c) Zur Bestimmung der V e r t e i l u n g von Oxacillin im trockenstehenden Euter wurden die Euterviertel der 5 Kühe unmittelbar nach dem Ausmelken wie folgt intrazisternal behandelt:

Bei den Kühen Nr. 1 und 2 wurde die rechte Euterhälfte mit Präparat A = 1000 mg und die linke Euterhälfte mit Präparat B = 500 mg trockengestellt.
Bei den Kühen 3, 4 und 5 wurden alle Viertel mit Präparat A = 1000 mg trockengestellt.

Die Kühe wurden nach einer Trockenzeit von 17 - 21 Tagen geschlachtet.

Bei den einzelnen Kühen wurden verschiedene Anzahlen von Euter-Gewebsproben entnommen:

Kuh Nr. 1	-	14 Proben / Euterhälfte
Kuh Nr. 2	-	9 Proben / Euterhälfte
Kuh Nr. 3	-	8 Proben / Euterhälfte
Kuh Nr. 4	-	8 Proben / Euterhälfte
Kuh Nr. 5	-	8 Proben / Euterhälfte

Zur Entnahme der Gewebsproben wurde an dem abgetrennten Euter die rechte und die linke Euterhälfte von der Basis bis zu den Zitzenspitzen mit einem Schnitt geteilt. Es wurden dann mit Schere und Pinzette aus der Schnittfläche kleine Gewebsproben in folgender Verteilung aus allen Teilen des Drüsenkörpers entnommen.

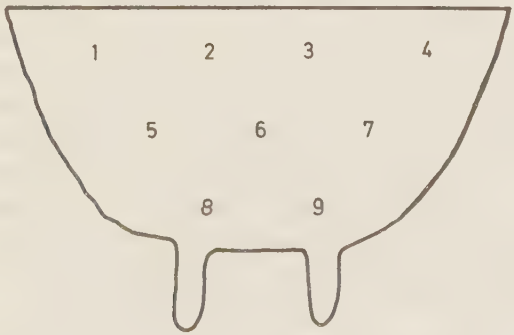


Abb. II : Entnahmestellen der Gewebsproben

Das Durchschnittsgewicht der Gewebsproben betrug knapp 0,2 g.

3. Antibiotikum-Nachweis

a) Nährboden und Testkeim

Die Bestimmung des Antibiotikumgehaltes wurde, wie schon bei SCHMID (1969), mittels Lochplattentest auf Difco-Antibiotic Medium 1 mit Bacillus subtilis ATCC 6633 als Testkeim durchgeführt.

Diese Methode hat sich für den Nachweis von Penicillin bewährt, zumal Bacillus subtilis ausreichend genau, unempfindlich gegenüber Fremdinfektionen ist und durch die natürlichen Hemmstoffe der Milch nicht beeinflusst wird (NEAVE 1967).

Der Testkeim wurde auf Schrägagar (Merck-Standard I) überimpft und bebrütet. Mit etwa 10 ml steriler physiologischer Na-Cl-Lösung wurde der gewachsene Rasen von dem Schrägagar abgeschwemmt und auf Merck-Standard-I-Agar in eine Rouxflasche überimpft; dabei wurde die keimhaltige Na-Cl - Lösung mittels steriler Glasperlen gleichmäßig auf dem Agar verteilt. Die Rouxflasche wurde 5 Tage bei 37° C bebrütet und dann mit 50 ml steriler physiologischer Na-Cl-Lösung abgeschwemmt. Die so gewonnene Sporensuspension wurde bei 3000 U/min. zentrifugiert, die Flüssigkeit abgegossen, der Rückstand erneut in 50 ml steriler physiologischer Na-Cl-Lösung aufgeschwemmt und wiederum zentrifugiert.

Der flüssige Teil wurde wieder abgegossen und die Sporen mit etwa 70 ml steriler physiologischer Na-Cl-Lösung aufgeschwemmt (Anweisung nach KIRSHBAUM und Mitarbeiter). Zur gleichmässigen Verteilung wurden der so gewonnenen Suspension sterile Glasperlen zugegeben und vor jeder Entnahme geschüttelt.

Zur Abtötung der vegetativen Zellen wurde die Sporensuspension 1 Stunde lang auf 65°C erhitzt. Die Impfstärke muss für jede Sporensuspension neu eingestellt werden. Sie betrug bei der hier verwendeten Suspension 1,0 ml / 400 ml Agar.

b) Herstellung und Beschickung der Platten

Zur Herstellung der Agarplatten wurden Plexiglasringe mit einem Innendurchmesser von 19 cm auf sterile, plangeschliffene Glasplatten gelegt. In jeden Ring wurden 50 ml des vorher durch Hitze sterilisierten und bei 68° C mit oben genannter Sporensuspension beimpften Nähragars gegossen. Aus dem abgekühlten, erstarrten Agar wurden pro Ring 12 Löcher mit einem Durchmesser von 11 mm herausgestanzt. Von dem Trockensekret, das nach SCHMID (1969) zur Ausschaltung der Eigenhemmung 30 Minuten auf 63° C erhitzt wurde, wurden in jedes Loch 0,1 ml hineinpipettiert.

Die Sekretproben wurden je sechsmal, die Gewebsproben je dreimal getestet.

Die Gewebsproben wurden mit Pinzette und Schere entnommen und in die gestanzten Löcher der mit Bacillus subtilis beimpften Agarplatten verbracht.

Als Ergebnisse werden die Hemmhofdurchmesser in mm angegeben. Eine Umrechnung in mcg Oxacillin erfolgte nicht, da ein genaues Einpipettieren von 0,1 ml nicht möglich war. Ein Bezug auf eine Gewichtseinheit des Eutergewebes wurde wegen der Ungenauigkeiten der Einwaagen verworfen.

c) Standardreihe

Da Benzathin-Oxacillin in höherer Konzentration in Milch nicht gelöst werden konnte, wurden zur Aufstellung einer Standardreihe mehrere Verdünnungsreihen mit Oxacillin-Na in Milch angesetzt und die Hemmhofdurchmesser ausgewertet.

Oxacillin-Substanz wurde in Form des Monohydrats des Natriumsalzes (5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl-Penicillin-Natrium-Monohydrat) verwendet.

Im Mittelwert aller Ansätze in Milch ergab sich folgende Standardreihe von 11 Oxacillin-Werten:

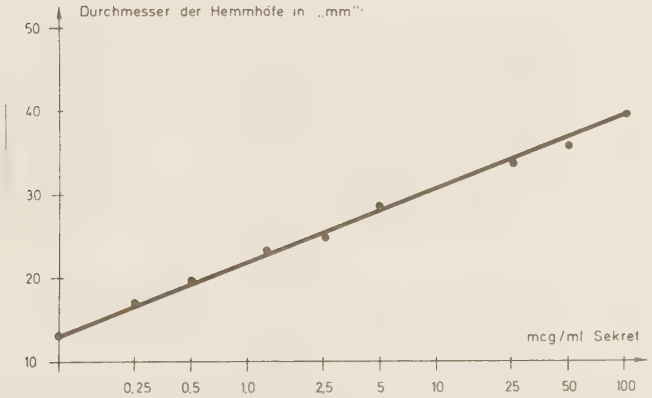
Tab. IV

mcg Oxacillin / ml	mm Hemmhof
500	46
250	42,8
100	39,3
50	36,6
25	34
5,0	28
2,5	25,4
1,25	22,8
0,5	19,25
0,25	16,8
0,05	< 13

Es wurden Hemmhöfe bis 13 mm gemessen (13 mm = 0,1 mcg Oxacillin).

Bei der Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung wurde der Wert < 0,1 mit 0,05 und der Hemmhofdurchmesser <13 mit 12 mm angenommen.

In der Abb. III ist die Eichkurve semilogarithmisch dargestellt.



D. E R G E B N I S S E

1. Die Ausscheidungsdauer bei trockenstehendem Euter

a) Verweildauer von Präparat A = 1000 mg und Präparat B = 500 mg in 64 Euterviertel von 16 Kühen:

Der Oxacillin-Gehalt wurde nach 8 (6 Kühe) bzw. 19 (1 Kuh) bzw. 25 (4 Kühe) bzw. 28 (3 Kühe) bzw. 29 (2 Kühe) Tagen untersucht.

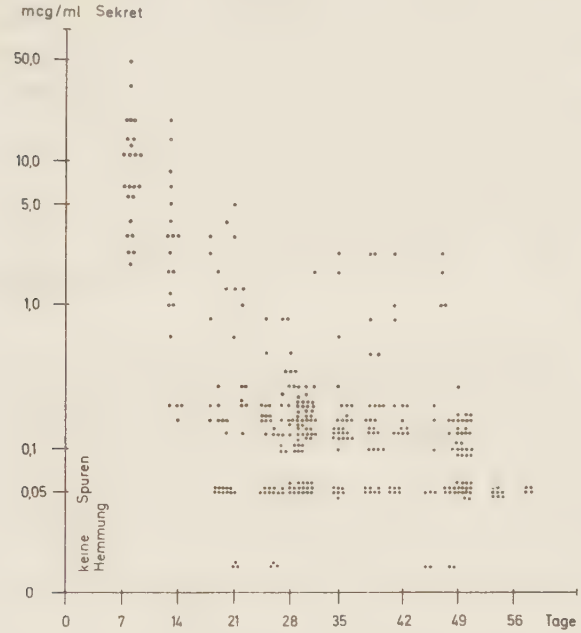
Nach 8 Tagen ergaben sich bei Präparat B =500 mg Werte zwischen 2,3 und 48 mcg/ml,
nach 19 Tagen zwischen 0,16 und 2,3 mcg/ml,
nach 25 Tagen zwischen $<0,1$ und 0,8 mcg/ml,
nach 28 Tagen zwischen $<0,1$ und 0,47 mcg/ml
und nach 29 Tagen zwischen $<0,1$ und 0,28 mcg/ml.
Bei Präparat A = 1000 mg ergaben sich Werte
nach 8 Tagen zwischen 2,3 und 0,33 mcg/ml,
nach 19 Tagen zwischen 0,2 und 1,7 mcg/ml,
nach 25 Tagen zwischen $<0,1$ und 0,47 mcg/ml,
nach 28 Tagen zwischen $<0,1$ und 0,35 mcg/ml
und nach 29 Tagen zwischen $<0,1$ und 0,2 mcg/ml.

Bei der Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen aller Proben des gesamten Zeitraumes wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

Für Präparat A = 1000 mg 4,82 mcg $\pm$ 8,07 mcg
Für Präparat B = 500 mg 4,17 mcg $\pm$ 8,96 mcg

Da sich nach Durchführung des t-Testes kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen ergibt, werden die Werte in die folgende Gesamtuntersuchung einbezogen.

b) Die Ausscheidungsdauer bei trockenstehendem Euter, untersucht an 87 Kühen:



In der Abb. IV sind die Einzelwerte der Ausscheidungshöhe zwischen dem 8. und 58. Tag nach Verabreichung für alle Euterviertel durch Punkte dargestellt.

Auffallend ist die erhebliche Streuung der Konzentrationen an fast allen Tagen. Diese Streuungen gehen auf unterschiedliche Ausscheidungshöhen der einzelnen Kühe zurück, während die Streuung zwischen den einzelnen Vierteln der gleichen Kuh stets gering war.

In der 2. Woche nach der Behandlung (8. - 14. Tag) wurden in den Sekretproben Konzentrationen zwischen 0,16 und 48,0 mcg gemessen mit einer Häufung der Werte zwischen 1,0 und 20,0 mcg.

In der 3. Woche (15. - 21. Tag) war ein starker Konzentrationsabfall auf Werte zwischen 0,05 und 5,0 mcg festzustellen. In drei Proben konnte keine Hemmwirkung festgestellt werden.

In der 4. Woche (21. - 28. Tag)lagen die Konzentrationen zwischen 0,05 und 1,3 mcg (3 Proben negativ),

in der 5. Woche (29. - 35. Tag) zwischen 0,05 und 2,3 mcg (1Probe negativ),

in der 6. Woche (36. - 42. Tag) zwischen 0,05 und 2,3 mcg,

in der 7. Woche (43. - 49. Tag) zwischen 0,05 und 2,3 mcg (4 Proben negativ),

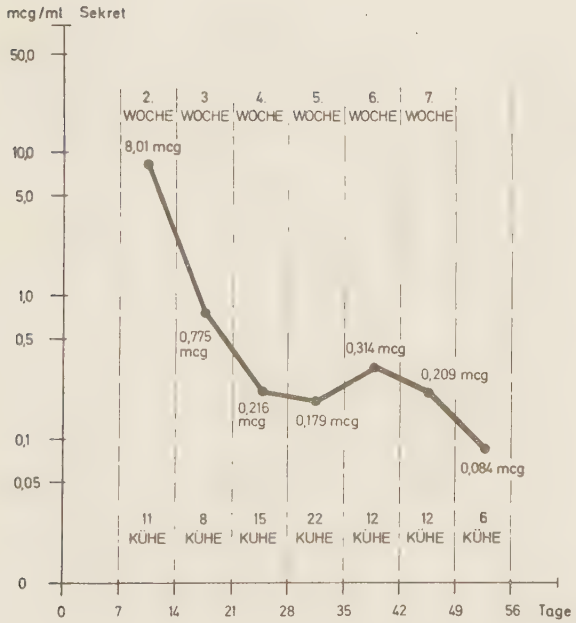
in der 8. Woche (50. - 56. Tag) zwischen 0,05 und 0,16 mcg

und am 58. Tag waren alle 4 Werte 0,05 mcg.

Bei der Zusammenfassung der Einzelwerte in Wochengruppen ergeben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen:

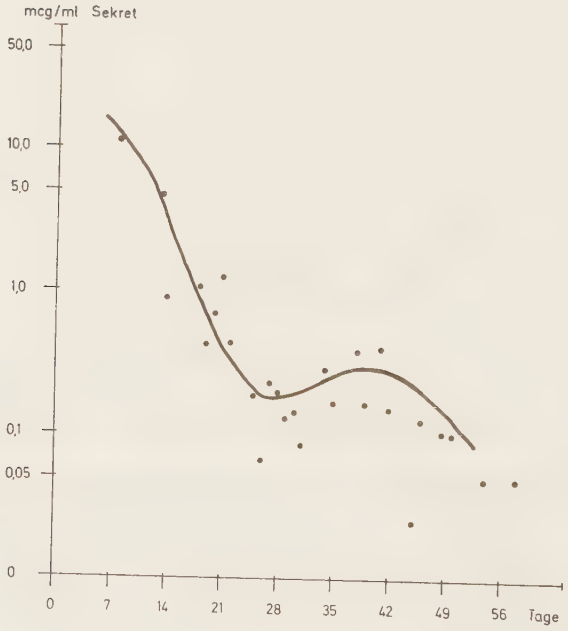
2. Woche:	8.-14. Tag	44	Viertel	8,01 mcg ± 9,30 mcg
3. Woche:	15.-21. Tag	32	-"-	0,77 mcg ± 1,28 mcg
4. Woche:	22.-28. Tag	60	-"-	0,22 mcg ± 0,25 mcg
5. Woche:	29.-35. Tag	88	-"-	0,18 mcg ± 0,29 mcg
6. Woche:	36.-42. Tag	48	-"-	0,31 mcg ± 0,56 mcg
7. Woche:	43.-49. Tag	48	-"-	0,21 mcg ± 0,43 mcg
8. Woche:	50.-56. Tag	24	-"-	0,08 mcg ± 0,05 mcg
9. Woche:	58. Tag	4	-"-	0,05 mcg

Die Abb. V zeigt die durchschnittliche Konzentration von Oxacillin in der 2. bis 9. Woche.



Ein klares Bild der Ausscheidung ergibt sich, wenn die Mittelwerte der Konzentrationen an den einzelnen Tagen aufgetragen werden. Die Annäherungskurve gibt im Durchschnitt den Ausscheidungsverlauf wieder.

Abb. VI



2. Die Ausscheidungsdauer bei laktierendem Euter

Bei den 2 Kühen nahm die Konzentration bis zum 7. Tag gleichmässig ab. Erst am 7.Tag waren bei den beiden Kühen keine bzw. nur noch Spuren einer Hemmwirkung festzustellen. Am 8. und 9. Tag waren nur noch auf einzelnen Vierteln beim Morgengemelk oder beim Abendgemelk Spuren einer Konzentration zu ermitteln.

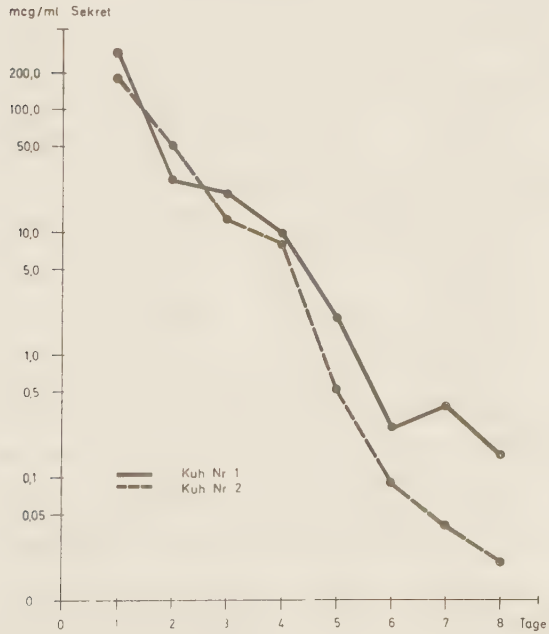


Abb. VII : Oxacillin-Ausscheidung in der Milch von 2 laktierenden Kühen.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Oxacillin-Konzentration (mcg/ml Milch) bei zwei laktierenden Kühen:

Tab. V

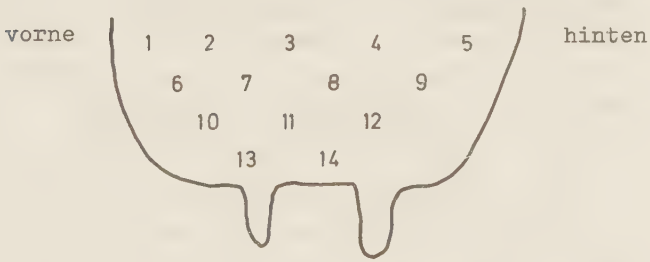
Tag	Kuh 1 (Viertelgemelksproben)	Kuh 2 (Viertelgemelksproben)
1	296,25 ± 129,17	180,00 ± 23,09
2	26,38 ± 12,97	50,30 ± 50,27
3	20,70 ± 11,57	12,93 ± 10,64
4	9,96 ± 8,65	8,36 ± 10,87
5	2,00 ± 2,21	0,51 ± 0,79
6	0,25 ± 0,26	0,09 ± 0,10
7	0,38 ± 0,33	0,04 ± 0,10
8	0,15 ± 0,35	0,02 ± 0,00

3. Die Verteilung von Oxacillin im trockenstehenden Euter

In der Tab. VI sind die festgestellten Hemmhofdurchmesser aller Gewebsproben aus den Milchdrüsen von fünf Kühen aufgeführt.

Es ergibt sich im einzelnen folgendes Bild:

Kuh Nr. 1: geschlachtet nach 20 Tagen
14 Gewebsproben / Euterhälfte

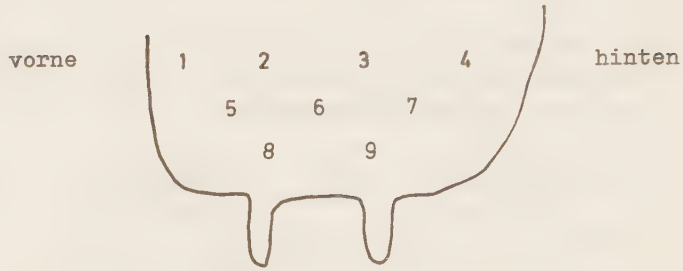


Bei den Gewebsproben der mit 500 mg Oxacillin beschickten Euterhälfte waren in 10 von 14 Proben Hemmhofdurchmesser zwischen 18 und 24 mm aufgetreten, 3 Proben lagen unterhalb der Nachweisgrenze von 13 mm und in einer Probe war keine Hemmwirkung festzustellen.

Bei den Proben der rechten Euterhälfte (1000 mg Oxacillin) ergaben sich in 8 von 14 Proben Hemmhofdurchmesser zwischen 18,5 und 23 mm, 4 Proben lagen unter 13 mm und 2 Proben waren negativ.

In beiden Euterhälften stammten die Proben mit sehr geringer oder fehlender Hemmwirkung überwiegend aus den distal gelegenen Bezirken der unteren Euterpartien.

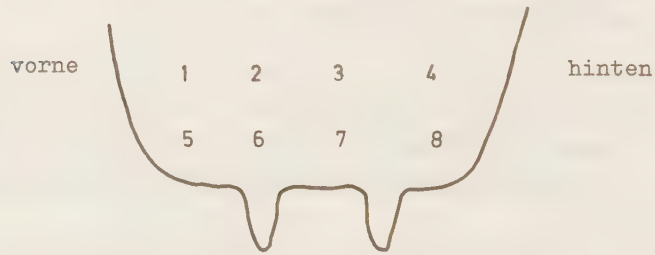
Kuh Nr. 2: geschlachtet nach 18 Tagen
9 Gewebsproben / Euterhälfte



In beiden Euterhälften konnte eine gute Verteilung des Präparates über die gesamte Milchdrüse nachgewiesen werden. Die Hemmhofdurchmesser lagen in der linken Euterhälfte (500 mg Oxacillin) zwischen 21 und 26,5 mm, in der rechten Euterhälfte (1000 mg Oxacillin) zwischen 17 und 28,5 mm.

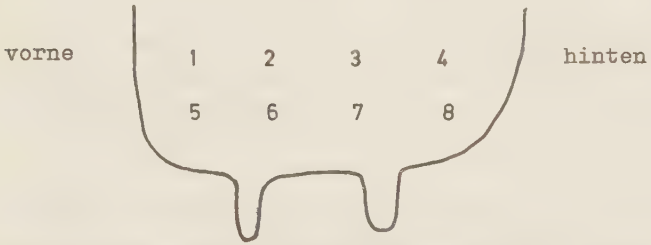
Wie schon bei der Ausscheidungsdauer fiel auch hier kein Unterschied zwischen Präparat A = 1000 mg und Präparat B = 500 mg auf, so daß die Werte nicht gesondert behandelt werden.

Kuh Nr. 3: geschlachtet nach 17 Tagen
8 Gewebsproben / Euterhälfte



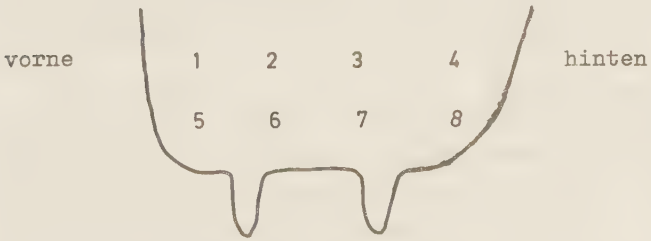
In allen Proben beider Euterhälften ergab sich eine deutliche Hemmwirkung. Die Hemmhofdurchmesser lagen zwischen 22 und 31 mm. Eine Anreicherung des Präparates in bestimmten Drüsenabschnitten war nicht erkennbar.

Kuh Nr. 4: geschlachtet nach 21 Tagen
8 Gewebsproben / Euterhälfte



Auch in diesem Fall war die Hemmwirkung in allen Proben relativ gleichmässig verteilt. Die Hemmhofdurchmesser waren insgesamt jedoch geringer als die bei Kuh Nr. 3. Sie lagen zwischen 17 und 23 mm.

Kuh Nr. 5: geschlachtet nach 21 Tagen
8 Gewebsproben / Euterhälfte



Die Hemmhofdurchmesser blieben in der Mehrzahl der Proben in der linken Euterhälfte deutlich kleiner als die der rechten Euterhälfte, obwohl die gleiche Dosierung mit 1000 mg Oxacillin pro Euterviertel gewählt worden war. In der linken Euterhälfte lagen die Hemmhofdurchmesser in 1 Probe unter 13 mm, in 2 Proben bei 14 mm und in 2 Proben bei 16 mm. Demgegenüber wurde in den Proben der rechten Euterhälfte nur einmal ein Hemmhofdurchmesser von 15 mm festgestellt, während er bei allen übrigen Proben zwischen 19 und 24 mm betrug.

Tab.: VI

Kuh Nr.	Euter-hälfte	Trocken-zeit in Tagen	Präparat mg / Viertel	mm Hemmhofdurchmesser der Gewebsproben 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	links	20	500	18,5	19	13	24	23	18	21	21	19	13	18	13	--	20
	rechts		1000	19	20,5	23	23	23,5	18,5	13	23	23	--	13	13	--	13
2	links	18	500	26,5	24	22	21	26	24	21,5	26	26					
	rechts		1000	28	20	21	17	24	23	20	28,5	20					
3	links	17	1000	26	26	28	22	28	24	23	26						
	rechts		1000	27	24	23	28	28	23	31	27						
4	links	21	1000	20	17	17	17	19	22	22	18						
	rechts		1000	20	19	18	17	16	22	23	23						
5	links	21	1000	13	16	16	14	14	21	22	23						
	rechts		1000	23	22	21	20	19	24	23	15						

E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bei der einmaligen Behandlung einer Mastitis während der Laktation werden aus wirtschaftlichen Erwägungen Antibiotika mit kurzer Ausscheidungsdauer verwendet.

Demgegenüber bietet die Behandlung in der Trokkenperiode die Möglichkeit der Verwendung von Antibiotika mit langer Verweildauer. Dieser Vorteil kann nur unter der Voraussetzung voll genutzt werden, dass die zur Verwendung kommenden Präparate in der Lage sind, sich gut im Euter zu verteilen und einen therapeutisch wirksamen Antibiotikumspiegel über längere Zeitdauer aufrecht zu erhalten. Es ist zusätzlich zu fordern, dass das Antibiotikum auch gegenüber Penicillinase - bildenden Staphylokokken ausreichend wirksam ist.

Die durchschnittliche Empfindlichkeit von Penicillinase - bildenden Staphylokokken gegenüber Oxacillin wird von WALTER und HEILMEYER (1969) bei einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) von 0,4 bis 0,9 mcg/ml angegeben.

Die Untersuchungen dieser Arbeit ergaben eine mittlere Konzentration von 0,77 mcg/ml für die 3. Woche und von 0,22 mcg/ml für die 4. Woche nach der Verabreichung in das trockenstehende Euter.In der 5. Woche lagen die Werte bei 0,18 mcg/ml. In der 6. und 7. Woche stiegen die Werte wieder auf 0,31 und 0,21 mcg/ml leicht an. Hier dürfte es sich um einen zufälligen Befund handeln.In der 8. Woche betrug die Konzentration 0,08 mcg/ml.

Daraus ist zu schliessen, dass unter Berücksichtigung der minimalen Hemmkonzentration gegenüber Staphylokokken über die Dauer von 3 Wochen ein therapeutisch wirksamer Spiegel im trockenstehenden Euter aufrecht erhalten wird.

Es konnte keine Erklärung für die Tatsache gefunden werden,daß zwischen den Präparaten A = 1000 mg und B= 500 mg kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Konzentration und in der Verweildauer besteht.

Ähnliche Ergebnisse fanden KINGWILL und Mitarbeiter (1967) bei der Verwendung von 0,5 bzw.1,0 g Benzathin-Cloxacillin zum Trockenstellen von Kühen. Auch diese Autoren konnten keine Erklärung für dieses Verhalten bei unterschiedlicher Dosierung geben.

In der folgenden Tabelle wird die Konzentration von Oxacillin mit der Konzentration von Cloxacillin nach den Ergebnissen von SCHMID (1969) verglichen.

Die Ausscheidungshöhe von Oxacillin im Vergleich zu Cloxacillin (SCHMID 1969):

Tab. VII

	Oxacillin 500 und 1000 mg	Cloxacillin (SCHMID) 500 mg
2.Woche	8,01 mcg ± 9,30 mcg	11,12 mcg ± 3,41 mcg
3.Woche	0,77 mcg ± 1,28 mcg	3,03 mcg ± 1,06 mcg
4.Woche	0,22 mcg ± 0,25 mcg	1,52 mcg ± 0,5 mcg
5.Woche	0,18 mcg ± 0,29 mcg	0,6 mcg ± 0,13 mcg
MHK (WALTER und HEILMEYER)	0,4 mcg-0,9 mcg	0,25 mcg-0,5 mcg
(JONES und Mitarbeiter)	---	0,6 mcg (0,07 - 5,0)

Die Gegenüberstellung zeigt, dass der Konzentrationsabfall im Trockensekret bei Oxacillin schneller einsetzt als bei dem Cloxacillin-Präparat. Während bei dem hier geprüften Oxacillin-Präparat mit einem therapeutisch wirksamen Spiegel über 3 Wochen gerechnet werden kann, wird bei Cloxacillin die erforderliche Konzentrationshöhe über 5 Wochen aufrechterhalten.

Bei den Versuchen an den zwei laktierenden Kühen zeigte sich, dass die Höhe der MHK nach WALTER und HEILMEYER (1969) erst am 6. Tag nach der Behandlung nicht mehr erreicht wird.

Die Verwendung von Oxacillin in der Form des Benzathinsalzes bei laktierenden Kühen ist daher, ebenso wie die anderen "Langzeit"-Penicilline, nur unter verschärften Vorsichtsmassnahmen möglich,da die Ausscheidungsdauer die gesetzlich festgelegte Liefersperre von 5 Tagen für Milch behandelter Kühe übersteigt.

Zur Untersuchung der Verteilung wurden aus den einzelnen Milchdrüsen verschiedene Anzahlen von Gewebsproben entnommen.
Bei Kuh Nr. 1 wurden aus jeder Euterhälfte 14 Gewebsproben entnommen. Die Proben 10 - 14 stammten aus den zitzennahen Abschnitten mit relativ hohen Anteilen an grösseren Milchgangsabschnitten. Von diesen Proben war in 3 Fällen keine, in 4 Fällen nur Spuren einer Hemmwirkung nachzuweisen.

Um ein möglichst einheitliches Drüsenmaterial zu entnehmen, wurde in den weiteren Untersuchungen deshalb auf Proben aus diesen Euterabschnitten verzichtet.

Bei allen Gewebsproben aus den oberen und unteren Drüsenabschnitten lagen die Hemmhofdurchmesser unregelmässig gestreut zwischen 13 mm und 28,5 mm.

Insgesamt konnte festgestellt werden, daß sich in allen Fällen das Oxacillin-Präparat gut über die gesamte Milchdrüse verteilt hatte und nach einer Verweildauer von 17 - 21 Tagen eine deutliche Hemmstoffwirkung in den Proben des Drüsengewebes nachweisbar war.

F. Z U S A M M E N F A S S U N G

Während der Trockenperiode wurden Verweildauer und Verteilung von 500 bzw. 1000 mg Oxacillin als Benzathinsalz und als Natriumsalz in Euter von Kühen ermittelt.

Der Hemmstoff-Nachweis wurde mittels des Agar-Lochtestes mit Bacillus subtilis durchgeführt.

Zwischen dem 8. und dem 58. Tag der Trokkenperiode wurden bei 87 Kühen einmalig Sekretproben entnommen. Nach intrazisternaler Applikation konnten bis 3 Wochen nach dem Trockenstellen therapeutisch wirksame Konzentrationen im Trockensekret nachgewiesen werden. Die Ausscheidung in Spuren fand über den gesamten Zeitraum hinaus statt.

Bei zwei laktierenden Kühen konnten über 6 Tage therapeutisch wirksame Konzentrationen festgestellt werden.

Die Verteilung von Oxacillin im trockenstehenden Euter wurde bei fünf Schlachtkühen untersucht. Die Verteilung war über das ganze Euter gleichmässig gut.

S U M M A R Y

During the dry period one has examined the persistance and the distribution of 500 respectively 1000 mg oxacillin in the form of the benzathine salt and in the form of the sodium salt in the udders of cows.

The proof of inhibition was effected by tests on agarholeplates with Bacillus subtilis.

Between the 8.th and the 58.th day of the dry period a single sample of secretion of 87 cows was collected.

After infusion into the udder one could find an operative therapeutical concentration till 3 weeks after drying-off.

The separation of traces took place over the whole period.

In two lactating cows a therapeutical concentration over a period of six days was found in milk.

The distribution of oxacillin in the dry udder was good and rather uniform.

G. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Brander, G.C. und A. Jones:
   Antibiotics in slow and quick release base.
   Vet. Rec. 76, 329, 1964

2. Combined Clinical Staff Health (Bethseda):
   Conference of the National Institutes of Antibiotical Chemotherapy.
   N. Y. XI, 537, 1961

3. Cronk, G.A. und Wheatly, W.B. :
   Penicillin: oral or intramuscular ?
   Amer. J. med. Sci. 240, 722, 1960

4. Diernhofer, K. :
   Diagnostik der Euterentzündungen.
   Wien. Tierärztl. Mschr., 37, 809, 1950

5. Dittus, G. :
   Untersuchungen über die Antibiotikaresistenz euterpathogener Staphylokokken.
   Vet. med. Diss. München 1969

6. Dodd, F.H. und F.K. Neave,
   National Institute for Research in Dairying:
   Biennial Reviews 1970, N.I.R.D.
   Paper No. 3559

7. Frost, A.J, :
   Austr. Vet. J. 38, 110, 1962
   zit. nach "Orbenin in Veterinary Practice"

8. Garrod, L.P. :
The relative antibacterial activity of four penicillins.
Brit. med. J. 2, 1965, 1960

9. Gedek, W., L. Kotter und R. Dunkel
Zum Vorkommen antibiotikaresistenter Stämme der Familie Micrococcaceae in Kuhmilch.
Tierärztl. Umsch. 19, 337, 1964

10. Gloxhuber, Ch., H.A. Offe, E. Rauenbusch, W.Scholtan und J. Schmidt:
Arzneimittelforschung 15, 322, 1965
zit. nach Walter und Heilmeyer

11. Griffin, T.K. :
Antibiotic therapy in the control of mastitis - a summary of experimental results.
Control of Bovine Mastitis, 81, 1971
Vet. Research Laboratories, Stormont, North. Ireland

12. Heidrich, H.J. :
Die Mastitis beim Rind.
Der praktische Tierarzt, 48, 99, 1947

13. Jones, A. :
J. Comp. and Therapeutics, 74, 129, 1964
zit. nach "Penbritin in Veterinary Practice"

14. Jones, A., H.M. Bagley und L.M. Cleverly:
Microbiological Studies in a New Penicillin - BRL 1621
Vet. Rec. 74, 1113, 1962

15. Kingwill, R.G., F.K. Neave, F.H. Dodd, T.K.Griffin, D.R. Westgarth und C.D. Wilson :

The effect of a mastitis control on levels of subclinical and clinical mastitis in two years.
Vet. Rec. 87, 94, 1970

16. Kirby, W.M.M. und R.J. Bulger:

Ann. Rev. Med. 15, 393, 1964
zit. nach Walter und Heilmeyer

17. Kirshbaum, A.H., B. Arret, J. Kraemer, J. Wilmer und D.C. Grove:

Tentative Methods for the Determination of Antibiotics in Milk and Other Dairy Products.
Food and Drug Admin. Washington, D.C.,
Feb. 197o

18. Knudsen, E.T. und Rolinson, G.N. :

Absorbtion and excretion of a new antibiotic-BRL 1241
Brit. med. J. 2, 700, 1960

19. Kopp, U.: Zur Differenzierung boviner Staphylokokken mittels Bakteriophagen.
Vet. med. Diss. München 1967

20. Lepherd, E.E. und Lutz, P. :

Austr. Vet. J. 42. 1966
zit. nach "Orbenin and the control of mastitis"

21. Lynn, B. : The Semi-Synthetic Penicillins.
Antibiotica and Chemotherapia, Vol 13, 1965

22. National Institute for Research in Dairying, Reading, Mitteilung:

Studies to determine the suitability of the sodium and benzathine salts of cloxacillin as intramammary suspension to treat strepto-

23. Nayler, J.H.C., A.A.W. Long, D.M. Brown, P. Acred, G.N. Rolinson, F.R. Batchelor, Sh. Stevens und R. Sutherland :

Chemistry, toxicology, pharmacology and microbiology of a new acid stable penicillin, resistent to penicillinase-BRL 1621
Nature (Lond.) 195, 1264, 1962

24. Neave, F.K.: Persönliche Mitteilung, 1967

25. Neave, F.K., S. Smith, F.H. Dodd und P.J. Larkin:

Dry Cow Therapy
Vet. Rec. 81, 174, 1967

26. Nurmi und Koiranen :

Nord. Vet. Med. 19, 36, 1967
zit. nach "Orbenin and the Control of Mastitis"

27. Richmond, M.H., M.T. Parker, M.P. Jevens und M.John:

High penicillinase production correlated with multiple antibiotic resistance in staphylococcus-aureus
Lancet I, 293, 1964

28. Richter,O.:Zur Behandlung der chronischen Rindermastitis in der Trockenzeit
Mitteilung des RGD 20, 15, 1968

29. Rolinson, G.N., Sh. Stevens, F.R. Batchelor,J.Cameron-Wood und E.B. Chain :

Bacteriological studies on a new penicillin BRL 1241
Lancet II, 564, 1960

30. Rosenzuaig, A. :
Dry Cow Treatment in the Control of Bovine Mastitis.
Quarterly of the Israel Vet. Med. Ass.
26, 126, 1969

31. Schmid, G.:
Verweildauer und Verteilung von Benzathin-Cloxacillin im trockenstehenden Euter der Kuh.
Vet. med. Diss. München 1969

32. Sidell, S., R.J. Bulger, Jean L. Brodie und W.M.M.Kirby:
Cloxacillin, a new oral synthetic penicillin. Comparsion with oxacillin.
Clin. Pharmacol. Ther. 5, 26, 1964

33. Smith, A., F.K. Neave, F.H. Dodd und G.C. Brander :
Methods of Reducing the Incidence of Udder Infections in Dry Cows.
Vet. Rec. 79, 233, 1966

34. Smith, A., F.K. Neave, F.H. Dodd, A.Jones und D.N.Gore:
The persistance of cloxacillin in the mammary gland when infused immediately after the last milking of lactation.
J. Dairy. Res. 34, 47, 1967

35. Stewart, G.T. :
Microbiological studies on sodium 6 - (2,6-dimethoxy-benzamido) penicillinate monohydrate - BRL 1241 - in vitro and in patients.
Brit. med. J. 2, 694, 1960

36. Van Dijk, J.B. und Th.S. Zwaneburg:
Rull, Off. Int. Epiz. 60, 593, 1963
zit. nach "Orbenin and the control of mastitis"

37. Walter, A.M. und L. Heilmeyer

Antibiotika-Fibel
3. Auflage, Verlag Georg Thieme - Stuttgart 1969

38. Wilson, C.D. :

The Treatment of Staphylococcal Mastitis.
Vet. Rec. 73, 1019, 1961

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. K. Walser für die Überlassung des Themas , für die wertvollen Anregungen und für die stets freundlich gewährte Unterstützung aufrichtig zu danken.

Ebenso danke ich der technischen Assistentin Frau L. Schultze und meinen Kollegen für ihre freundlichen Ratschläge und ihre Unterstützung.

L E B E N S L A U F

Am 12. Oktober 1942 wurde ich, Maximilian Garhammer, als Sohn des Landwirtes Max Garhammer und seiner Ehefrau Katharina,geb.Exl, in Passau geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Waldkirchen besuchte ich die Oberrealschule in Passau. Im Jahre 1960 wechselte ich über an die Oberrealschule in Pfarrkirchen und legte dort 1964 das Abitur ab.

Von 1964 bis 1970 war ich Studierender der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.

Am 27. Oktober 1970 erhielt ich nach Abschluss der Tierärztlichen Prüfung die Bestallung als Tierarzt. Seit dieser Zeit bin ich als Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München angestellt.